VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER HISTAMIN-, SEROTONIN- UND AZETYLCHOLINANTAGONISTISCHE EFFEKTE VERSCHIEDENER KALZIUMPRÄPARATE

---

von

Günter Schott

aus Sulzbach-Rosenberg

1964

1965 № 85

Aus der MEDIZINISCHEN KLINIK der
FRIEDRICH - ALEXANDER - UNIVERSITÄT
ERLANGEN - NÜRNBERG
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER HISTAMIN-, SEROTONIN- UND AZETYLCHOLINANTAGONISTISCHE EFFEKTE VERSCHIEDENER KALZIUMPRÄPARATE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Günter Schott
aus
Sulzbach-Rosenberg

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Professor Dr.W.D.Keidel
Referent: Professor Dr.H.Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.1964

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
EINLEITUNG	1-2
METHODIK	3
GEPRÜFTE SUBSTANZEN	4
TABELLEN	5-16
ABBILDUNGEN	17-18
ERGEBNISSE	19-22
DISKUSSION	23-24
ZUSAMMNENFASSUNG	25
LITERATURVERZEICHNIS	26-28
LEBENSLAUF	29

Einleitung

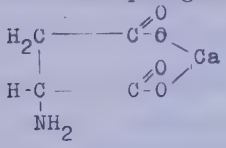
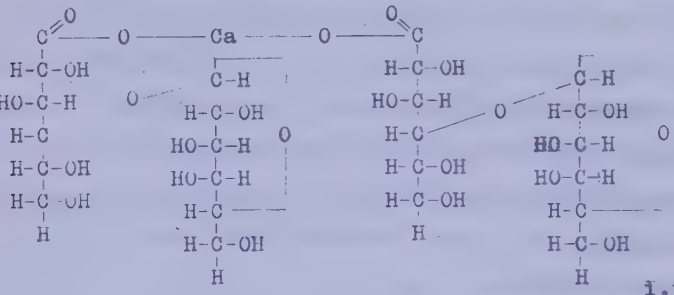
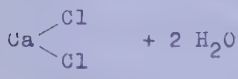
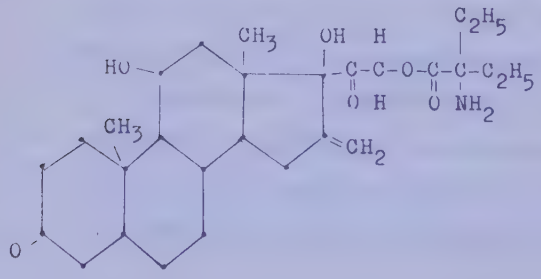
Kalziumionen haben neben ihren Effekten im Knochenstoffwechsel eine wichtige Bedeutung für die Stabilisierung von Membranpotentialen.Es kommt ihnen ferner eine besondere Bedeutung als Katalysatoren bzw. Inhibitoren im Ablauf enzymatischer Prozesse zu (1,3, 4,9,11,19,23). Schließlich spielen Kalziumionen durch Beeinflussung der Mukopolysaccharidasen eine Rolle bei der Regulation der Mukopolysaccharide (2,5,6,7,8,1o, 2o,24,25). Diese Eigenschaften des Kalzium haben dazu geführt,daß es bei der Behandlung verschiedener Erkrankungen aus dem Bereich der Inneren Medizin Anwendung fand.So gelang es mit Hilfe einer Kalziumapplikation bei akuten Schocksyndromen und anderen allergisch - hyperergischen Manifestationen sehr günstige Erfolge durch eine Sofort- oder Langzeittherapie zu erreichen. Zu diesem Zwecke wurden mehrere Kalziumpräparate entwickelt,wobei die Koppelung mit bestimmten Radikalen zu einer unterschiedlichen Resorption, Wirkungsintensität und Wirkungsdauer führen sollte.Vor kurzem wurde zu diesem Zwecke ein Kalziumasparaginat hergestellt, da Asparaginate des Kalium und Magnesium rascher und in größeren Mengen von Zellen aufgenommen werden als die meisten der anderen bisher bekannten Salze dieser Elektrolyte (12,13,14,15,16,17,18,22,26,27,28,29).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß des Kalziumasparaginat auf die Wirkungen von Histamin, Serotonin und Azetylcholin im Bereich der Bronchialschleimhaut des Meerschweinchens geprüft werden.
Die beiden biogenen Amine Histamin und Serotonin sowie die Überträgersubstanz nervaler Impulse,das Azetylcholin, haben bei verschiedenen Tierspezies,aber auch beim Menschen,eine wichtige Bedeutung für die Auslösung akuter Schocksymptome sowie lokaler und allgemeiner Schockäquivalente.Es schien daher berechtigt,für die Prüfung des Kalziumasparaginats unter anderem das Meerschweinchenasthma zu wählen,da sich dieses Testmodell bereits bei der Prüfung von mehr als 2oo Substanzen bewährt hatte.Insbesondere lassen sich mit diesem Verfahren auch gewisse Anhaltspunkte über die Wirkungsdauer einer Substanz und qualitativ verschiedene Effekte bezüglich Ihres Histamin-,Serotonin- und Azetylcholinantagonismus gewinnen.

Methodik

Für die vorliegenden Versuche wurde das in mehr als 5o ooo Einzelversuchen erprobte Modell des Histamin-, Serotonin- und Azetylcholin-Asthma des Meerschweinchens angewandt.Einzelheiten dieser Methodik siehe bei 21,3o,31.Die zu diesen Versuchen verwendeten Tiere beiderlei Geschlechts hatten ein Gewicht zwischen 25o und 35o g.Sie wurden in Kollektiven zu je 12 Tieren mit annähernd gleichen Ausgangswerten bezüglich der Inhalationszeit,zusammengestellt.Die zu testenden Substanzen wurden den Tieren intraperitoneal bzw. intramuskulär injiziert.

Kalziumasparaginat kam in Dosen von 375mg/Kg Tier (=87,89mg Ca) bei einmaliger Applikation zur Anwendung. Kalziumglukonat und Kalziumchlorid wurden jeweils in einer Menge von 4oomg/Kg Tier (Kalziummenge beim Kalziumglukonat = 36,76mg,beim Kalziumchlorid = 1o9,o4mg) appliziert.Als Aerosol diente eine 1%o-ge Histamin-Dihydrochloridlösung,Serotoninkreatininsulfat wurde 2%o-ig und Azetylcholin 5%o-ig inhaliert.Die Zeit bis zum Auftreten der bradypnoischen Phase wurde bei jedem Tier einzeln ermittelt.Eine deutliche Tachyphylaxie konnte ausgeschlossen werden.Die statistische Auswertung erfolgte nach den üblichen Methoden,wobei ein P kleiner als o,o5 als eben noch signifikant angesehen wurde.

Präparat	Applikation Dosis
Kalziumasparaginat 	i.p. 375mg/kg Tier
Kalziumgalaktoglukonat 	i.p. 400mg/kg Tier
Kalziumchlorid 	i.p. 400mg/kg Tier
16-Methylenprednisolondiäthylaminoazetat 	i.m.90mg/kg Tier

Beatmung mit 1‰- H i s t a m i n - aerosol

nach Vorbehandlung (einmalige Applikation)

mit

12 Tiere	Ca-Asparaginat 375mg/Kg Tier = Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P	Ca-Glukonat 4oomg/Kg Tier =36,oomg Ca Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P	Ca-Chlorid 4oomg/Kg Tier =1o9,o4mg Ca Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P
Leerwert	35,oo		42,o8		42,92	
1 Stunde	42,5o	o,o1	5o,83	--	73,33	o,oo1
3 Stunden	65,83	o,oo1	48,75	-	1oo,83	o,oo1
6 Stunden	49,o9	o,o1	47,5o	-	87,73	o,oo1
24 Stunden	35,46	-	42,92	-	66,oo	o,o2
3 Tage					49,oo	-

Beatmung mit 2%o- S e r o t o n i n - aerosol

nach Vorbehandlung (einmalige Applikation)

mit

12 Tiere	Ca-Asparaginat 375mg/Kg Tier = Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P	Ca-Glukonat 4oomg/Kg Tier =36,oomg Ca Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P	Ca-Chlorid 4oomg/Kg Tier =1o9,o4mg Ca Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P
Leerwert	4o,42		44,17		52,o8	
1 Stunde	5o,oo	-	46,67	-	91,25	o,o1
3 Stunden	74,oo	o,o2	48,75	-	92,73	o,o5
6 Stunden	55,oo	-	47,92	-	82,27	o,o5
24 Stunden	39,5o	-	44,17	-	74,oo	-
3 Tage					57,oo	

Beatmung mit A z e t y l c h o l i n - aerosol

nach Vorbehandlung (einmalige Applikation)

mit

12 Tiere	Ca-Asparaginat 375mg/Kg Tier = Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P	Ca-Glukonat 4oomg/Kg Tier =36,oomg Ca Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P	Ca-Chlorid 4oomg/Kg Tier =1o9,o4mg Ca Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P
Leerwert	17,o8		17,5o		23,33	
1 Stunde	26,67	o,o2	18,75	-	49,o9	o,o5
3 Stunden	38,33	o,o1	2o,oo	-	1o3,18	o,o1
6 Stunden	31,25	o,o1	24,58	-	1oo,91	o,o1
24 Stunden	2o,42	-	17,o8	-	46,67	o,o1
3 Tage					27,78	-

Beatmung mit 1‰- H i s t a m i n - aerosol

nach Vorbehandlung (siebenmalige Applikation)

mit

250mg/Kg Tier Ca-Asparaginat

= 58,21 mg Ca

Anzahl der Versuchstiere	Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P
12	Leerwert		32,08	
	1.Tag	+		
12	1 Stunde		44,58	-
12	3 Stunden		50,42	-
12	6 Stunden		43,33	-
	2.Tag	+		
12	1 Stunde		45,42	0,02
12	3 Stunden		52,91	0,05
12	6 Stunden		44,58	0,02
	3.Tag	+		
12	1 Stunde		46,25	0,02
12	3 Stunden		54,16	0,02
12	6 Stunden		50,41	0,01
	4.Tag	+		
11	1 Stunde		54,55	0,001
11	3 Stunden		54,09	0,001
11	6 Stunden		46,36	0,01
	5.Tag		44,55	0,01

Fortsetzung von Seite 8

Anzahl der Versuchstiere	Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P
11	6.Tag	+		
	1 Stunde		52,73	o,o1
11	3 Stunden		63,63	o,oo1
11	6 Stunden		62,79	o,oo1
	7.Tag	+		
11	1 Stunde		66,36	o,o1
11	3 Stunden		72,27	o,oo1
11	6 Stunden		97,27	o,oo1
11	8.Tag		123,18	o,o1
11	9.Tag		1o8,63	o,oo1
	1o.Tag	+		
11	1 Stunde		85,oo	o,oo1
11	3 Stunden		11o,45	o,oo1
11	6 Stunden		1o9,55	o,oo1
11	11.Tag		83,18	o,oo1
11	12.Tag		76.45	o,o1
11	13.Tag		73,63	o,oo1
11	14.Tag		64,55	o,o1
11	15.Tag		54,55	o,o2
11	17.Tag		35,oo	-
11	19.Tag		32,27	-

Beatmung mit S e r o t o n i n - aerosol

nach Vorbenandlung (siebenmalige Applikation)

mit

25omg/Kg Tier Ca-Asparaginat

= 58,21mg Ca

Anzahl der Versuchstiere	Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P
12	Leerwert		35,oo	
	1.Tag	+		
12	1 Stunde		41,25	-
12	3 Stunden		43,75	-
12	6 Stunden		42,5o	-
	2.Tag	+		
12	1 Stunde		39,58	-
12	3 Stunden		44,58	-
12	6 Stunden		43,18	-
	3.Tag	+		
11	1 Stunde		4o,9o	-
11	3 Stunden		46,36	-
11	6 Stunden		44,55	-
	4.Tag	+		
11	1 Stunde		42,73	-
11	3 Stunden		49,o9	o,o2
11	6 Stunden		52,73	o,o1
11	5.Tag		45,oo	-

Fortsetzung von Seite 1o

Anzahl der Versuchstiere	Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P
	6.Tag	+		
11	1 Stunde		54,o9	o,o2
11	3 Stunden		69,54	o,o1
11	6 Stunden		57,72	o,o1
	7.Tag	+		
11	1 Stunde		77,27	o,o1
11	3 Stunden		81,82	o,o1
11	6 Stunden		68,64	o,oo1
11	8.Tag		82,73	o,oo1
11	9.Tag		93,18	o,oo1
11	1o.Tag	+		
	1 Stunde		89,55	o,o1
11	3 Stunden		11o,oo	o,oo1
11	6 Stunden		89,55	o,oo1
11	11.Tag		76,36	o,oo1
11	12.Tag		68,64	o,o1
11	13.Tag		9o,45	o,oo1
11	14.Tag		8o,oo	o,o1
11	15.Tag		65,46	o,o1
11	17.Tag		4o,oo	-
11	19.Tag		39,o9	-

Beatmung mit A z e t y l c h o i n - aerosol

nach Vorbehandlung (siebenmalige Applikation)

mit

25omg/Kg Tier Ca-Asparaginat

= 58,21mg Ca

Anzahl der Versuchstiere	Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P
	Leerwert		26,25	
12	1.Tag	+		
12	1 Stunde		3o,83	-
12	3 Stunden		38,75	-
12	6 Stunden		39,58	-
	2.Tag	+		
12	1 Stunde		33,75	-
12	3 Stunden		4o,42	-
12	6 Stunden		38,75	-
	3.Tag	+		
11	1 Stunde		37,27	-
11	3 Stunden		41,82	-
11	6 Stunden		37,5o	-
	4.Tag	+		
11	1 Stunde		32,oo	-
11	3 Stunden		32,oo	-
1o	6 Stunden		32,oo	-
1o	5.Tag		33,5o	-

Fortsetzung von Seite 12

Anzahl der Versuchstiere	Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P
	6.Tag	+		
1o	1 Stunde		37,5o	-
1o	3 Stunden		48,oo	o,o5
1o	6 Stunden		42,5o	o,o2
	7.Tag	+		
1o	1 Stunde		4o,oo	o,o1
1o	3 Stunden		54,oo	-
1o	6 Stunden		46,5o	o,o1
1o	8 .Tag		51,5o	o,o1
1o	9.Tag		55,oo	o,oo1
	1o.Tag	+		
1o	1 Stunde		47,5o	o,oo1
1o	3 Stunden		57,5o	o,oo1
1o	6 Stunden		57,oo	o,o5
1o	11.Tag		51,5o	o,o5
1o	12.Tag		57,oo	o,o5
1o	13.Tag		49,oo	o,o5
1o	14.Tag		43,5o	o,o1
1o	15.Tag		39,oo	o,o1
1o	17.Tag		32,oo	-
1o	19.Tag		28,oo	-

Beatmung mit H i s t a m i n - aerosol

nach Vorbehandlung (einmalige Applikation)

mit

9omg/Kg Tier 16-Methylenprednisolon-

- Diäthylaminoacetat

Anzahl der Versuchstiere	Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P
	Leerwert	42,27	
12	1 Stunde	57,27	-
12	3 Stunden	75,46	o,oo1
12	6 Stunden	61,36	o,o2
12	24 Stunden	5o,oo	-
12	48 Stunden	39,55	-

Beatmung mit S e r o t o n i n - aerosol
nach Vorbehandlung (einmalige Applikation)
mit
9omg/Kg Tier 16-Methylenprednisolon-
- Diäthylaminoacetat

Anzahl der Versuchstiere	Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P
	Leerwert	46,36	
12	1 Stunde	95,91	o,o1
12	3 Stunden	113,18	o,o2
12	6 Stunden	76,36	o,o5
12	24 Stunden	61,36	-
12	48 Stunden	46,82	-

Beatmung mit A z e t y l c h o l i n - aerosol
nach Vorbehandlung (einmalige Applikation)
mit
9omg/Kg Tier 16-Methylenprednisolon-
- Diäthylaminoacetat

Anzahl der Versuchstiere	Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden	P
	Leerwert	25,83	
12	1 Stunde	67,o8	o,o1
12	3 Stunden	75,75	o,oo1
12	6 Stunden	8o,oo	o,o1
12	24 Stunden	29,17	-
12	48 Stunden	26,oo	-

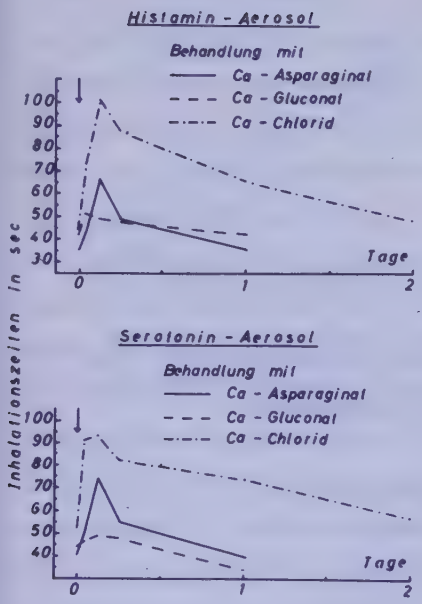


Abb.1: Einfluß einer einmaligen Applikation von Kalziumasparaginat (375mg/Kg Tier Kalziumglukonat (4oomg/Kg Tier) und Kalziumchlorid (4oomg/Kg Tier) auf das Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens.

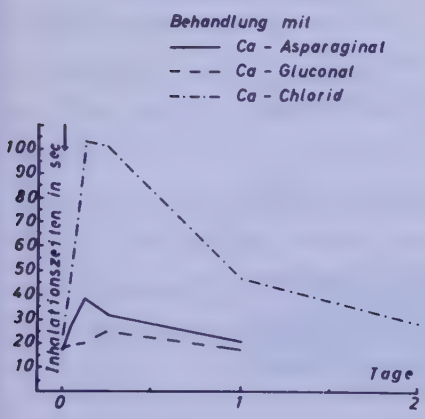


Abb.2: Einfluß einer einmaligen Applikation von Kalziumasparaginat (375mg/Kg Tier Kalziumglukonat (4oomg/Kg Tier) und Kalziumchlorid (4oomg/Kg Tier) auf das Azetylcholinasthma des Meerschweinchens.

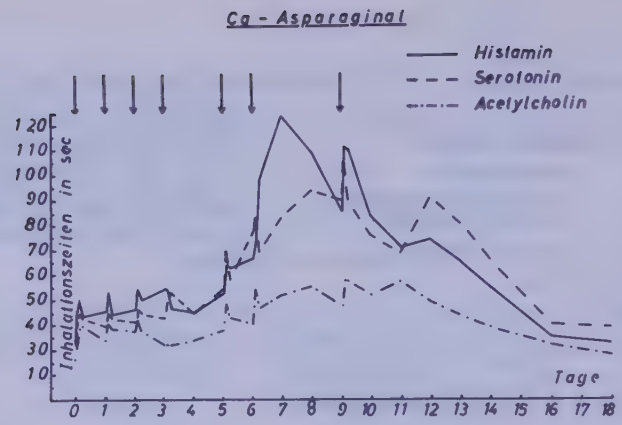


Abb.3: Einfluß einer siebenmaligen Applikation von 25omg/Kg Tier Kalziumasparaginat auf das Histamin-, Serotonin- und Azetylcholinasthma des Meerschweinchens.

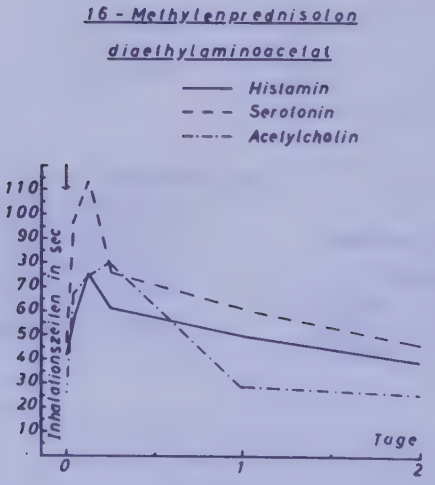


Abb.4: Einfluß einer einmaligen Applikation von 9omg/Kg Tier 16-Methylenprednisolon-Diäthylaminoacetat auf das Histamin-, Serotonin- und Azetylcholinasthma des Meerschweinchens.

Ergebnisse

In Abb.1 sind die Hemmeffekte einer einmaligen Applikation von 375mg/kg Tier Kalziumasparaginat,4oomg/Kg Tier Kalziumglukonat und 4oomg/Kg Tier Kalziumchlorid auf die Inhalationszeiten von 3 Meerschweinchenkollektiven (je 12 Tiere) gegenübergestellt.Bereits eine Stunde nach Applikation des Kalziumasparaginats ist ein signifikanter Anstieg der Inhalationszeiten zu beobachten (P= o,o1).Nach drei Stunden ist das Maximum der Wirkung erreicht (P= o,oo1). Sechs Stunden nach Applikation ist noch eine signifikante Inhaltionszeitverlängerung nachweisbar.Vierundzwanzig Stunden nach Versuchsbeginn ist der Ausgangswert wieder erreicht.Im Gegensatz zum Kalziumasparaginat zeigte Kalziumglukonat gegenüber dem Histaminaerosol keinen deutlichen Schutzeffekt.Die Inhalationszeiten stiegen lediglich von 42,o8 auf 5o,83sec. Signifikante Unterschiede gegenüber dem Asparaginat konnten zu keiner Zeit des Versuchs festgestellt werden.Beim Kalziumchlorid nahmen die Inhalationszeiten, ähnlich wie beim Kalziumasparaginat bereits während der ersten Stunde erheblich zu (P= o,oo1). Sie waren von 42,92 auf 73,33sec. angestiegen.Nach drei Stunden waren die Maximalwerte erreicht, die mit 1oo,83sec. die Wirkung des Kalziumasparaginats (nach drei Stunden von 35,oo auf 63,83sec.) sogar noch übertrafen.Vierundzwanzig Stunden p.i. war der histaminantagonistische Effekt noch nicht völlig abgeklungen.

Erst nach achtundvierzig Stunden waren die Ausgangswerte wieder erreicht.Die Ergebnisse der Beatmung der Versuchstiere mit Serotoninaerosol sind in Abb.2 dargestellt. Es fanden sich hierbei ähnliche Verhältnisse wie bei Anwendung des Histaminaerosols.Die antagonistischen Effekte waren auch hier nach drei Stunden am höchsten, nach sechs Stunden ließ sich jedoch der Unterschied statistisch nicht mehr sichern.Nach vierundzwanzig Stunden war der Ausgangswert erreicht. Auch gegenüber Serotonin hatte Kalziumglukonat in den oben angebenen Dosen keinen Schutzeffekt.Nach sechs Stunden waren gegenüber dem Kontrollwert keine Differenzen zu erkennen.Das Kalziumchlorid bewirkte bereits nach einer Stunde einen Anstieg des Sekundenmittelwertes von 58,o8 auf 91,25sec. Der Schutzefrekt hielt vierundzwanzig Stunden an.
Die Abb.3 zeigt die Ergebnisse einer Vorbehandlung mit Kalziumasparaginat,kalziumglukonat und Kalziumchlorid auf das durch Azetylcholin hervorgerufene Asthma beim Meerschweinchen.Ähnlich wie beim Histamin- und Serotoninaerosol fand sich der maximale antagonistische Effekt des Kalziumasparaginats nach drei Stunden.Der Anstieg der Inhalationszeiten war jedoch im Vergleich zu den Versuchen mit Histamin und Serotonin geringer.Der Leerwert betrug 17,o8sec. der Maximalwert nach drei Stunden 38,33sec.(P= o,o1). Nach vierundzwanzig Stunden war der Ausgangswert nahezu erreicht.Das Kalziumglukonat hatte, wie gegenüber Histamin und Serotonin keinen nennenswerten Effekt.

Kalziumchlorid bewirkte dagegen einen bereits nach einer Stunde signifikanten Anstieg der Inhalationszeiten.Dieser Schutzeffekt hielt vierundzwanzig Stunden an.Erst nach achtundvierzig Stunden sanken die Inhalationszeiten wieder auf Ausgangswerte ab.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde den Tieren Kalziumasparaginat mehrmals (insgesamt sieben mal) verabreicht.Hierbei kam eine niedrigere Einzeldosis (250mg/Kg Tier) als bei den vorhergehenden Versuchen zur Anwendung.Die Ergebnisse dieses Versuchs sind in Abb.4 dargestellt.Am Tag der Injektion war nach einer Stunde ein Anstieg der Inhalationszeiten vorhanden, der jedoch entsprechend der niedrigeren Einzeldosis geringer war.Ein signifikanter Anstieg war an diesem ersten Tag weder beim Histamin noch beim Serotonin und Azetylcholin zu beobachten.In den folgenden Tagen wurde jeweils in den Morgenstunden die oben angegebene Dosis Kalziumasparaginat den Tieren injiziert.Es kam zu einem Soforteffekt,die Inhalationszeiten nahmen von Tag zu Tag zu. Bereits am zweiten Tag wurden für das Histamin signifikante Hemmeffekte registriert.Beim Serotonin fanden sich diese erst am vierten Tag, beim Azetylcholin sogar erst am sechsten Tag. Der antagonistische Effekt erzielte zwischen dem siebenten und dem zehnten Tage sein Maximum.Die Inhalationszeiten waren beim Histamin und Serotonin auf das Dreieinhalbfache,beim

Azetylcholin auf das Doppelte erhöht. An diesen Tagen war P mit o,oo1 hochsignifikant.Nach dem zehnten Tag wurde die Injektionsserie beendet,der Schutzeffekt hielt aber bei allen drei Substanzen noch weitere fünf Tage an. Am neunzehnten Tag war die Wirkung abgeklungen.

Vergleichend wurde schließlich noch die histamin-,serotonin- und azetylcholinantagonistische Wirkung eines Glukokortikoidesters, des 16-Methylenprednisolon-Diäthylaminoazetats geprüft. Die Substanz wurde den Meerschweinchen in einer Dosis von 9omg/Kg Tier appliziert. Nach drei Stunden konnte eine signifikante Verlängerung der Inhalationszeiten sowohl gegenüber Histamin und Serotonin als auch gegenüber Azetylcholin festgestellt werden.Die Inhaltionszeiten stiegen bei Verwendung von Histaminaerosol von 42,27 auf 75,46sec., bei Verwendung von Serotoninaerosol von 42,62 auf 113,18sec. und beim Azetylcholin von 25,83 auf 75,75sec. Der Schutzeffekt hielt bei Letzterem sechs Stunden,bei Histamin und Serotonin vierundzwanzig Stunden an.Nach achtundvierzig Stunden war die Wirkung völlig abgeklungen.

Diskussion

Die intraperitoneale Applikation ähnlicher Dosen von Kalziumasparaginat und Kalziumchlorid ergaben einen wesentlich stärkeren Effekt des Kalziumchlorids bei sämtlichen drei geprüften Verfahren.Am stärksten war der Unterschied bei Verwendung des Azetylcholinaerosol, bei dem der maximale Anstieg der Inhalationszeiten nach Kalziumasparaginat nur etwas mehr als +100% betrug, während sich nach Kalziumchlorid ein Anstieg um etwa +500% ergab.Kalziumglukonat zeigte hierbei sowohl gegen Histamin und Serotonin als auch gegenüber Azetylcholin die geringsten Inhibitoreffekte.Allerdings muß hierbei berücksichtigt werden,daß beim Kalziumglukonat, bezogen auf molare Vergelichsgewichte,nur etwa die Hälfte der Kalziumasparaginatdosis appliziert worden war. Bezüglich der Wirkungsdauer zeigten sich während eines Zeitraumes von sechs Stunden keine statistisch zu sichernden Unterschiede innerhalb der drei Kollektive. Nach vierundzwanzig Stunden war jedoch Kalziumchlorid noch gegenüber Histamin und Azetylcholin signifikant wirksam,während beim Serotonin eine mittlere Zunahme um 18sec. nicht mehr signifikant war.

Der Effekt des Kalziumasparaginats gegenüber Histamin, Serotonin und Azetylcholin läßt sich,wie aus den Versuchen nach mehrmaliger Applikation von Kalziumasparaginat hervorgeht,nach jeder Injektion feststellen.

Nach der fünften bis sechsten Injektion wurde der maximale Effekt erreicht, beim Histaminantagonismus etwas früher als bei der Serotonin- und Azetylcholinhemmung. Die Beobachtungstatsache, das nach Absetzen der Kalziumapplikation erst nach fünf Tagen die Ausgangswerte in etwa wieder erreicht waren, spricht dafür, daß eine gewisse Retension des Kalzium für diesen Effekt verantwortlich gemacht werden kann.

Das zum Vergleich der Kalziumwirkung geprüfte 16-Methylen-prednisolon-Diäthylaminoazetat zeigte ähliche Effekte wie der gleiche Prednisolonester bezüglich seiner Wirkungsintensität und Wirkungsdauer (30). Qualitativ fiel auf, daß der Schutzeffekt gegenüber Serotonin wesentlich stärker war als der gegenüber Histamin und Azetylcholin. Das Wirkungsmaximum fand sich beim Histamin- und Serotoninasthma nach drei Stunden während es beim Azetylcholinasthma etwas später, d.h. nach sechs Stunden zustande kam. Damit konnte erneut die relativ kurze Wirkungsdauer von Diäthylaminoazetaten der Glukokortikoide bestätigt werden.

Zusammenfassung

Am Modellversuch des durch Histamin,Serotonin und Azetylcholin hervorgerufenen Asthma des Meerschweinchens wurden drei verschieden Kalziumverbindungen sowie das 16-Methylenprednisolon-Diäthylaminoazetat vergleichend geprüft. Kalziumasparaginat und Kalziumchlorid führten bei Verwendung des Histamin- und Serotoninaerosols bereits eine Stunde nach ihrer Applikation zu einem signifikanten Anstieg der Inhalationszeiten.Das Maximum der Wirkung war nach drei Stunden erreicht.Der Schutzeffekt hielt vierundzwanzig Stunden an.Gegenüber Azetylcholin zeigte das Kalziumchlorid die stärkste Wirkung.Während bei Kalziumasparaginat der maximale Anstieg der Inhalationszeiten etwas mehr als +100% betrug,ergab sich nach Kalziumchlorid ein solcher von +500%.Kalziumglukonat zeigte gegenüber Histamin,Serotonin und Azetylcholin keinen nennenswerten Schutzeffekt. Der Soforteffekt von Kalziumasparaginat konnte auch bei einer mehrmaligen Applikation (7x),beobachtet werden. Außerdem kam es,offenbar auf Grund eines Kumulationseffektes zu einem Anstieg der jeweiligen Ausgangswerte.Beim Histamin und Serotonin auf das Dreieinhalbfache,beim Azetylcholin auf das Doppelte.Nach Beendigung der Injektionsserie hielten die Schutzeffekte des Kalziumasparaginat gegenüber allen drei Substanzen noch weitere fünf Tage an.

Die histamin-,serotonin- und azetylcholinantagonistische Wirkung des 16-Methylenprednisolon-Diäthylaminoazetats verhielt sich ähnlich wie die des gleichen Prednisolonesters.

Literaturverzeichniss

1) Bronner,F.,Harris,R.S.
Am.N.Y.Acad.Sci. 64, 314 (1956)

2) Bytschkow,S.M.
Adv.mod.Biol.15, 1 (1948)
Chem.Abstr. 42, 7989 (1949)

3) Clark,I.,Geoffroy,R.F.,Bowers,W.
Endocrinology, 64, 849 (1959)

4) Dalton,J.
J.gen.Physiol. 41, 529 (1958)

5) Day,F.D.
J.of Physiol. 1o9, 38o (1949)

6) Duran-Reynals,F.
Bacteriol.Rev. 6, 197 (1942)

7) Einbinder,J.,Schubert,M.
J.of biol.Chem. 191, 591 (1951)

8) Favilli,G.
Medicina 1, 21 (1951)

9) Fleisch,H.,Niemann,W.,F.
J.Amer.chem.Soc. 82, 996 (196o)

1o) Gibian,C.
Ergebnisse der Enzymforschung 13, (196o)

11) Laborit,H.
Thérapie 12, 846 (1957)

12) Laborit,H.,Moynier,R.,Guiat,G.,Baron,C.,
Niaussat,R.
Soc.de Biol. 152, 486 (1958)

13) Laborit,H.,Obrenovitch,L.,Leguen,P.,Jouany,J.M.
Soc.de Biol. 152, 942 (1958)

14) Laborit,H.,Niaussat,P.,Jouany,J.M.,Weber,B., Martin,J.,Baron,C.
Soc.de Biol. 152, 1094 (1958)

15) Laborit,H.,Obrenovitch,L.,Leguen,P.
Soc.de Biol. 152, 1359 (1958)

16) Laborit,H.,Weber,B.,Jouany,J.,Niaussat,P., Baron,C.
La Presse Médicale 66, 2125 (1958)

17) Laborit,H.
J.de Méd.de Bordeaux 136, 687 (1959)

18) Laborit,H.,Weber,B.
Psychopharmacologia 1, 79 (1959)

19) Mahler,H.R.
Mineral Metabolism 1B, 743 (1961)

20) Meyer,K.
Physiologic.Rev. 27, 335 (1947)

21) Mitchel,R.J.
Amer.Rev.Respir.Dis. 82, 627 (1960)

22) Najarian,J.S.,Harper,H.A.
Amer.J.of Med. 21, 832 (1956)

23) Nicolaysen,R.,Eeg-Larsen,N.,Malm,O.J.
Physiol.Rev. 33, 424 (1953)

24) Obal,A.
Ärztl.Wschr. 5, 804 u. 831 (1950)
Dtsch.Gesundhtsw. 5, 1542 u. 1570 (1950)
Die Medizinische 1952 , 276 u. 885

25) Policard,A.
Presse méd. 59, 1341 (1951)

26) Weber,B.,Laborit,H.,Jouany,J.M.,Niaussat,P., Baron,C.
Soc.de Biol. 152, 431 (1958)

27) Weber,B.,Laborit,H.,Jouany,J.M.,Niaussat,P., Baron,C.
Soc.de Biol. 152, 1361 (1958)

28) Weber,B.,Laborit,H.
Soc.de Biol. 153, 552 (1959)

19) Zicha,L.,Scheiffarth,F.Schmid,E.,Koschera,H., Graf,N.
Arzneim.-Forsch. 1o, 728 (196o)

2o) Zicha,L.,Scheiffarth,F.,Metzler,K.
Arzneim-Forsch.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn.Prof.Dr.med.N.Henning für die Übernahme des Referates sowie Herrn Prof.Dr.med.F.Scheiffarth für die freundliche Überlassung des Themas zu danken.

Am Schluss möchte ich mich bei Herrn Dr.med.L.Zicha für die vorzügliche Unterstützung bedanken.

L e b e n s l a u f

Am 3. April 1936 wurde ich als siebtes Kind des Friseurmeisters Michael Schott und seiner Ehefrau Theresia, geb. Beer, in Sulzbach-Rosenberg geboren. Vom September 1942 bis Juli 1946 besuchte ich die Volksschule in Sulzbach-Rosenberg und anschließend die dortige Oberschule. Im September 1953 wechselte ich in der Oberrealschule des Nachbarortes Amberg über, wo ich am 15. Juni 1955 das Abitur bestand. Vom Wintersemester 1955/56 studierte ich an der Universität Erlangen-Nürnberg Zahnmedizin und ab Wintersemester 1957/58 auch Medizin. Am 28. Februar 1963 bestand ich das medizinische Staatsexamen mit der Note "gut" und promovierte im April des gleichen Jahres zum Doktor der Medizin. Am 19. Dezember 1963 legte ich das zahnmedizinische Staatsexamen, ebenfalls mit der Note "gut" ab. Von Dezember 1963 bis August 1964 arbeitete ich als Medizinalassistent am Bezirkskrankenhaus Forbach/Baden.

Fotodruck
– W. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 1636 [15336] –